

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره سیزدهم، شماره ۳، ص ۱۸۰-۱۷۳، ۱۳۸۵

مقاله پژوهشی

تهیه و ارزیابی خواص فیزیکوشیمیایی شیاف پروژسترون

دکتر ناصر توکلی^{۱*}، دکتر سعید دانش آموز^۲ و فاطمه صفایی^۳

خلاصه

مقدمه: پروژسترون اصلی ترین پروژستین انسانی با کاربردهای متعدد است. این هورمون با مهار کردن قاعدگی و کاهش انقباضات رحمی، نقش مهمی در حفظ حاملگی و پیشگیری از سقط عاداتی و سقط تهدید کننده دارد. در تجویز خوراکی، پروژسترون متابولیسم عبور اول کبدی از خود نشان می دهد. همچنین تزریق عضلانی آن تحریک موضعی قابل ملاحظه ای ایجاد کرده و بسیار دردناک است. به همین علت شیاف های واژینال یا رکتال پروژسترون با نام تجارتي Cyclogest® در بازارهای دارویی دنیا موجود است که در درمان سندرم پیش از قاعدگی (Premenstrual syndrome)، دپرسیون زایمانی (۲۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز) و درمان نقص فاز لوتئال (۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) استفاده می گردد. با توجه به عدم وجود شیاف پروژسترون ساخت داخل در بازار دارویی ایران، هدف تحقیق حاضر تهیه این شکل دارویی در پایه های مختلف هیدروفیل و هیدروفوب و مقایسه آزادسازی دارو از آنها می باشد.

روش: برای تهیه شیاف، پایه های هیدروفیل از نوع PEGs و یک نوع پایه هیدروفوب (ویتپسول H₃₅) انتخاب شد. بعد از تعیین فاکتور جابجایی، شیاف ها به وسیله روش ذوب و اختلاط مواد با پایه، ساخته شد. به منظور کنترل فیزیکوشیمیایی فرآورده ها، انواع آزمایشات نظیر تغییرات وزنی، یکنواختی محتوی، زمان مایع شدن و سرعت آزادسازی دارو انجام گرفت. برای تعیین روند آزادسازی شیاف از روش غشاء سلولزی در دستگاه سنجش انحلال (کارخانه فارما تست آلمان، مدل PTSW3) استفاده گردید. تعیین مقدار نمونه ها به روش اسپکتروفتومتری (UV۲۴۱nm) انجام شد.

یافته ها: آزمایشات یکنواختی، تغییرات وزنی و زمان مایع شدن پایه ها نشان داد شیاف های تهیه شده در محدوده قابل قبول فارماکوپه های USP و BP قرار دارند. بررسی روند آزادسازی دارو از پایه های مختلف شیاف در محیط نرمال سالین حاوی ۰/۱٪ سدیم لوریل سولفات بیانگر آزادسازی سریع تر دارو از پایه های PEG نسبت به وایتپسول بود.

نتیجه گیری: پایه های PEG و وایتپسول پایه های مناسبی برای فرمولاسیون شیاف پروژسترون بوده و حضور مواد کمکی دیگر قادر است روند آزادسازی را تغییر دهد. بررسی کلینیکی شیاف های پروژسترون ساخته شده و نیز تعیین فراهمی زیستی آن در درون تن هدف مطالعات بعدی می باشد.

واژه های کلیدی: فرمولاسیون، شیاف، پروژسترون، پلی اتیلن گلیکول

۱- دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۲- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۳- کارشناس

* نویسنده مسؤول: گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان • آدرس پست الکترونیک: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۱۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۶/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۷/۲۵

مقدمه

پروژسترون اصلی ترین پروژستین انسانی است که علاوه بر اثرات مهم هورمونی، به عنوان پیشتاز ساخت استروژن ها، آندروژن ها و استروئیدهای آدرنوکورتیکال محسوب می شود (۱۳). هورمون های پروژستینی غالباً در فرآورده های کنترل اسپتو به صورت تنها (خوراکی یا تزریقی) و یا ترکیب با استروژن های خوراکی به کار می روند. به علاوه در اختلالات قاعدگی نظیر دیسمنوره و منوراژی، درمان اندومترئوزیس، هیپرستیسیم، اختلالات وابسته به یائسگی (ترکیب با استروژن ها) و بعضی انواع کارسینومای پستان، کلیه و آندومتر از پروژستین ها استفاده می شود (۱،۲). پروژستین ها در درمان سقط تهدید شده یا عادی و نیز درمان سندرم قبل از قاعدگی به کار رفته اند (۱۷). این اندیکاسیون به خاطر آنست که پروژسترون با مهار نمودن قاعدگی (menstruation) و کاهش انقباضات رحمی نقش بسیار مهمی در حفظ حاملگی دارد (۲).

با آنکه تعدادی از پروژستین های سنتتیک نظیر مدروکسی پروژسترون استات، مجسترون استات، لاینسترون و نوراتیندرون از راه خوراکی قابل مصرف هستند، با این حال تجویز داروی اصلی (پروژسترون) علی رغم جذب خوراکی سریع، به دلیل متابولیسم کبدی وسیع، عملاً از راه خوراکی غیرمؤثر است. از طرف دیگر محلول های تزریقی آن به دلیل حامل روغنی شان باید به صورت عضلانی تزریق شوند که سبب تحریک موضعی شدید و درد زیاد در محل تزریق می شوند (۲). به همین علت شیاف های رکتال یا واژینال پروژسترون تهیه و به صورت ژنریک یا با نام های تجارتي مختلف نظیر Cyclogest® یا Crinone® در بازارهای دارویی اروپا و آمریکا در دسترس است (۱۴).

در مطالعه حاضر، هدف آنست که ضمن تهیه شیاف پروژسترون در پایه های مختلف، ویژگی های فیزیکی شیمیایی آنها کنترل و بر اساس خصوصیات آزادسازی دارو از پایه شیاف، مناسب ترین فرمولاسیون جهت انجام تحقیقات بیشتر درون تن و انجام بررسی های بیواکیوالانسی انتخاب شده و برای استفاده در زمینه بیماری های زنان و زایمان پیشنهاد گردد.

روش بررسی

مواد مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: پودر پروژسترون میکرونایز ساخت کارخانه Synopharm آلمان، شیاف پروژسترون خارجی (Cyclogest®) ساخت کارخانه Alpha

انگلیس، وایتپسول H₃₅ (اهدایی شرکت داروپخش)، PEG₄₀₀، PEG₁₀₀₀، PEG₄₀₀₀، PEG₆₀₀₀، توئین ۶۵، توئین ۴۰، سدیم لوریل سولفات (SLS)، متانول و سیلیکون دی اکساید کلوتیدال (همگی ساخت مرک آلمان).

پیش از ساخت شیاف، دو نوع متداول از پایه های محلول در آب (PEG) و چرب انتخاب شد. مقادیر (درصد) مختلفی از اجزا فرمولاسیون ها بر اساس تجارب قبلی محققین و گزارشات موجود (۱۴،۱۵) با همدیگر ترکیب شد تا پس از آزمایشات اولیه، فرمولاسیون های منتخب تهیه و مورد بررسی های بیشتر قرار گیرد.

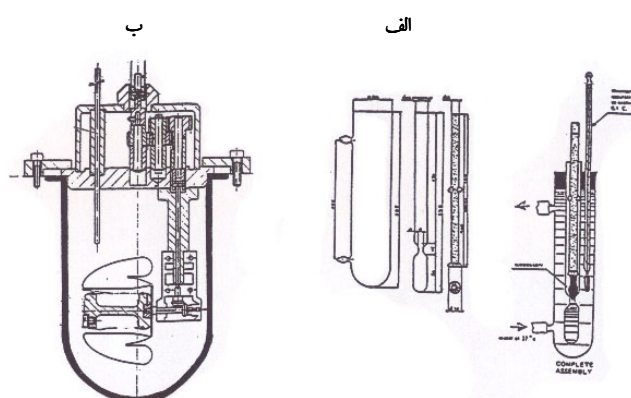
تهیه شیاف ها در محدوده وزنی ۱/۵ تا ۱/۹ گرم صورت گرفت. بدین منظور ابتدا فاکتور جابجایی با استفاده از فرمول $f = d/(a-c)$ (که در آن d مقدار ماده مؤثره بر حسب گرم و (a-c) مقدار اکسیپان جابه جا شده بر حسب گرم می باشد) به دست آمد (۴). سپس شیاف ها به وسیله روش ذوب و روی حمام آب گرم ساخته شد. برای ساخت شیاف های با پایه وایتپسول H₃₅، از توئین ۴۰ و ۶۵ (سورفکتانت های غیریونی) و سیلیکون دی اکساید کلوتیدال استفاده گردید (جدول ۱).

به منظور بررسی خصوصیات فیزیکی شیمیایی شیاف های پروژسترون، آزمایش هایی مانند تغییرات وزنی، زمان مایع شدن، مقاومت در برابر شکنندگی (تردی)، یکنواختی محتوی و سرعت آزادسازی یا انحلال روی شیاف ها انجام شد.

جدول ۱: اجزا فرمولاسیون های گوناگون شیاف پروژسترون

F4	F3	F2	F1	فرمولاسیون
				اجزای سازنده (W/W%)
۲/۵	۲/۵	۲/۵	۲/۵	پودر پروژسترون
-	۵۸/۵	-	۵۸/۵	PEG 400
-	-	۴۸/۵	-	PEG 1000
-	-	۴۹	۳۹	PEG 4000
-	۳۹	-	-	PEG 6000
۶۶/۵	-	-	-	وایتپسول H ₃₅
۱	-	-	-	سیلیکون دی اکساید کلوتیدال
۱۰	-	-	-	توئین ۴۰
۲۰	-	-	-	توئین ۶۵

که بر اساس مقررات USP/DAB طراحی شده، استفاده گردید (شکل ۱-الف). شیف درون سلول دیالیز با بدنه‌ای از جنس غشای دیالیز (Separating limit 10000-15000) قرار داده شد و توسط دو حلقه لاستیکی به سلول تثبیت گردید. ۵ml از محیط انحلال (نرمال سالین حاوی ۱٪ SLS) (۳) از طریق سوراخ موجود، در سلول تزریق گردید. سلول دیالیز به اسباب کاهنده نیرو متصل گردید.



شکل ۱: طرح شماتیک دستگاه زمان مایع شدن شیف (الف) و سلول دیالیز دستگاه انحلال شیف (ب)

محیط انحلال ۹۰۰ml و دستگاه روی سرعت ۱۰۰rpm و دمای $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ تنظیم گردید. در فواصل زمانی مشخص ۵ml از نمونه برداشته و ۵ml از محیط انحلال با همان دما جایگزین شد. جذب نمونه‌ها در طول موج ۲۴۱nm تعیین و با در نظر گرفتن ضریب رقت، میزان داروی آزاد شده محاسبه شد. این عمل به منظور برآورد میزان واقعی داروی آزاد شده انجام گردید. محاسبه ضریب رقت به کمک فرمول زیر صورت گرفت:

$$M_n = M + \frac{M_{n-1} \times V}{V_t}$$

در این فرمول M_n مقدار حقیقی داروی آزاد شده در نمونه، M مقدار ظاهری داروی آزاد شده در نمونه، M_{n-1} مقدار حقیقی داروی آزاد شده در نمونه قبلی، V حجم نمونه برداشت شده و V_t حجم کل محیط انحلال می‌باشد.

میانگین و انحراف معیار درصد داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه و برای تعیین سرعت کلی آزادسازی دارو از پارامتر MDT (Mean Dissolution Time) استفاده گردید. این فاکتور از تقسیم سطح بالای نمودار درصد مقدار داروی حل شده به

به منظور اندازه‌گیری تغییرات وزنی شیف‌ها مطابق فارماکوپه انگلیس (۳) تعداد ۲۰ عدد شیف به طور تصادفی انتخاب، توزین و میانگین وزن آنها تعیین شد.

برای اندازه‌گیری زمان مایع شدن شیف‌ها طبق روش Krowczynski عمل شد. بدین منظور وسیله‌ای شیشه‌ای مطابق طرح Krowczynski در دانشکده داروسازی ساخته (شکل ۱-الف) و مورد استفاده قرار گرفت (۷). برای انجام آزمایش ابتدا شیف درون لوله شیشه‌ای دستگاه بر روی مخزن کوچکی از آب مقطر قرار داده شد. اطراف لوله، آب 37°C در جریان بود. یک میله شیشه‌ای با وزن حدود ۳۰ گرم بر روی شیف قرار گرفت و مدت زمانی که طول می‌کشید تا شیف کاملاً نرم شده و میله شیشه‌ای تا نزدیکی دهانه مخزن آب مقطر پایین برود ثبت گردید. این آزمایش برای هر نوع پایه شیف ۳ بار تکرار و میانگین و انحراف معیار زمان مایع شدن محاسبه گردید. برای بررسی اثر دارو بر زمان مایع شدن، شیف‌های فاقد دارو (به عنوان شاهد) مورد آزمایش قرار گرفت. همچنین زمان مایع شدن نمونه شیف تجارتي (Cyclogest®) بررسی شد.

جهت اندازه‌گیری مقاومت شیف در برابر شکنندگی از دستگاه تعیین شکنندگی (تردی) شیف در دمای 25°C استفاده شد. این دستگاه که ساخت کارخانه Erweka می‌باشد، یک اتاقک دوجداره دارد که آب در میان دو دیواره آن جریان می‌یابد. پس از قرار گرفتن شیف بر روی صفحه مخصوص درون اتاقک، ابتدا وزنه ۶۰۰ گرمی بر روی صفحه دیگر و سپس در فواصل یک دقیقه‌ای وزنه‌های ۲۰۰ گرمی اضافه می‌شود. این کار تا زمانی که شیف شکسته شود ادامه یافته و نیروی لازم جهت شکستن شیف بر حسب کیلوگرم مشخص می‌شود.

برای بررسی و اطمینان از یکنواختی میزان مواد مؤثره موجود در فرمولاسیون‌های تهیه شده مطابق فارماکوپه انگلیس (۳) از هر پایه ۱۰ عدد شیف به طور تصادفی انتخاب و هر شیف در داخل یک بالن حجمی ۵۰ میلی‌لیتری وارد شده و روی حمام آب گرم تا ذوب کامل حرارت داده شد. سپس توسط متانل به نسبت ۵۰:۱ رقیق شده و توسط اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۴۱ nm، جذب نمونه در برابر بلانک متانل تعیین و با توجه به منحنی استاندارد پروژسترون (در متانل)، مقدار داروی نمونه محاسبه گردید. یک شیف فاقد دارو نیز به عنوان شاهد هم‌زمان با شیف‌های دیگر مورد آزمایش قرار گرفت.

جهت بررسی آزادسازی دارو از پایه شیف، از یک سلول دیالیز (Rotating dialysis cell) ساخت شرکت Pharma test آلمان

۳/۹ کیلوگرم بود. این میزان برای شفاف‌های تهیه شده با پایه وایتپسول (H_{35} (فرمولاسیون F_4) و پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و ۴۰۰۰ (فرمولاسیون F_1) به ترتیب برابر ۰/۷۷ کیلوگرم و ۰/۹۶ کیلوگرم بود.

میانگین مقدار ماده مؤثره در شفاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F_1 (مخلوط ۴۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴۸/۲ میلی گرم، در شفاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F_2 (مخلوط ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴۷/۵ میلی گرم، در شفاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F_3 (مخلوط ۴۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴۷/۷ میلی گرم و در شفاف با پایه وایتپسول معادل ۴۸/۷ میلی گرم به دست آمد.

نتایج حاصل از بررسی صدق قانون بیر - لامبرت نشان داد (نمودار ۱ و ۲)، بین غلظت‌های ۴ تا ۲۴ میکروگرم در میلی لیتر پروژسترون در محیط متانول و نرمال سالین با جذب‌های خوانده شده در طول موج ۲۴۱ نانومتر یک رابطه خطی وجود دارد که نشانگر صدق قانون بیر - لامبرت در محدوده غلظت‌های مذکور می‌باشد ($r=0.998$).

بررسی دقت روش در طول روزهای مختلف و نیز در طول یک روز با محاسبه درصد ضریب تغییرات (CV) نشان داد میزان این متغیر کمتر از ۵٪ می‌باشد.

صورت تجمعی در برابر زمان تا بی‌نهایت بر حداکثر درصد مقدار داروی حل شده به دست آمد.

برای مقایسه دو میانگین از آزمون آماری t-test و برای مقایسه بیش از دو میانگین از آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن از تست دانکن (Duncan) استفاده گردید. در همه آنالیزها ارزش P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. برنامه آماری به کار رفته SPSS نسخه ۱۰ بود.

نتایج

بر اساس نتایج بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی شفاف‌های تهیه شده، تغییرات وزنی شفاف‌ها (از میانگین وزنی آنها) در هر سری در حد استاندارد ($\pm 5\%$) بود. زمان مایع شدن شفاف پروژسترون تهیه شده با پایه چرب و شفاف پروژسترون تجارتي با پایه چرب کمتر از ۳۰ دقیقه بود. زمان مایع شدن شفاف‌های تهیه شده از انواع پایه‌های پلی اتیلن گلیکول بیشتر از ۳۰ دقیقه بود (جدول ۲).

میانگین مقاومت در برابر شکنندگی شفاف‌های F_2 (پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) و F_3 (پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و ۴۰۰۰) به ترتیب برابر ۳/۲ کیلوگرم و

جدول ۲: نتایج اندازه‌گیری زمان مایع شدن ($n=3$)، ارزش جابجایی ($n=3$) و میانگین وزن

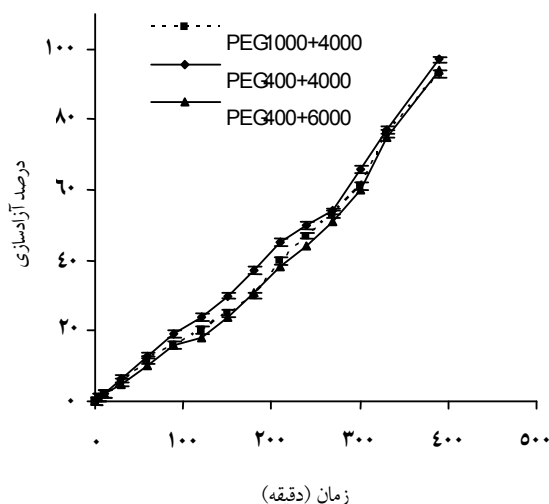
شفاف‌های پروژسترون ($n=20$)

نوع پایه	زمان مایع شدن (min)	ارزش جابجایی	میانگین وزن (g)
وایتپسول (H_{35}) (محتوی دارو)	۴/۵±۰/۴۸	۱/۱۹	۱/۴۸±۰/۰۱۵
وایتپسول (H_{35}) (فاقد دارو)	۴/۹±۰/۵۰	-	۱/۵۳±۰/۰۱۸
شفاف خارجی	۴/۲±۰/۳۷	-	۲/۱±۰/۰۲۱
PEG ₄₀₀ +4000	>۳۰	۱/۰۳	۱/۸۷±۰/۰۰۲
PEG ₁₀₀₀ +4000	>۳۰	۱	۱/۸۴±۰/۰۱۵
PEG ₄₀₀ +6000	>۳۰	۱/۰۵	۱/۸۹±۰/۰۲۲

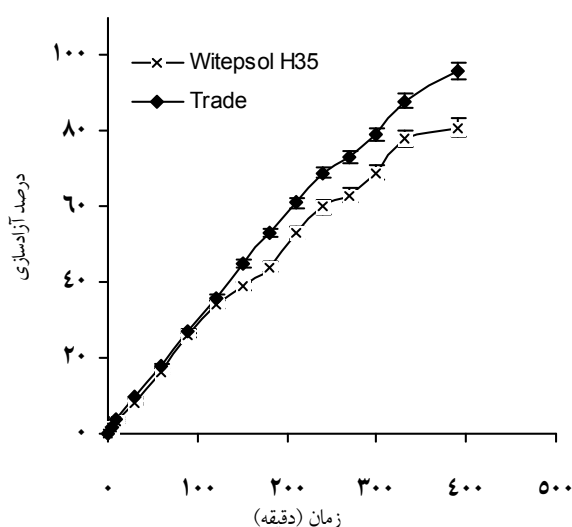
جدول ۳: نتایج میانگین زمان انحلال در برون تن برای پنج نوع شیاف پروژسترون ($n=6$)

پایه شیاف	MDT(min)±SD
PEG ₄₀₀ +4000	۱۲/۵±۲۱۱/۶
PEG ₁₀₀₀ +4000	۹/۳۲±۲۱۹/۳
PEG ₄₀₀ +6000	۱۰/۶±۲۲۷/۴
H35 وایتپسول	۹/۷±۱۵۶/۴
Cyclogest®	۶/۳±۱۶۹/۵

(نمودار ۳). از طرف دیگر شیاف با پایه وایتپسول H₃₅ حاوی سورفکتانت پس از ۳۹۰ دقیقه حدود ۸۰٪ داروی خود را آزاد می‌کند. در حالی که شیاف تجارتي طی این مدت ۹۶٪ از دارو را آزاد می‌نماید (نمودار ۴).



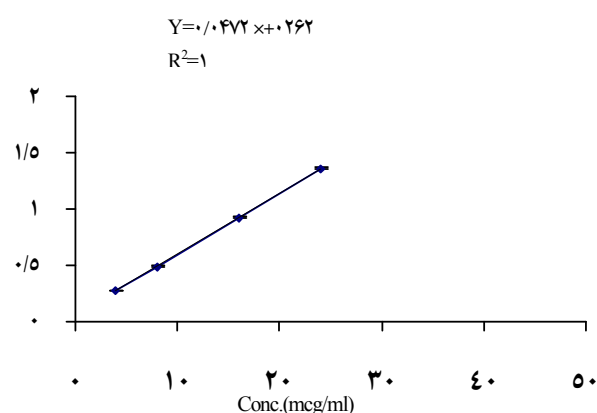
نمودار ۳: مقایسه آزادسازی پروژسترون از پایه‌های مختلف PEG توسط روش dialysis cell



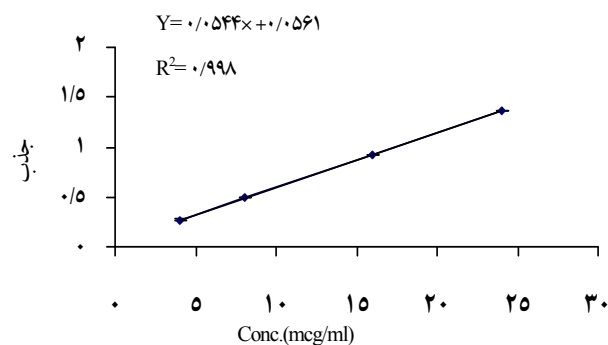
نمودار ۴: مقایسه آزادسازی پروژسترون از پایه وایتپسول و شیاف خارجی توسط روش dialysis cell

بحث

شیاف‌های واژینال یا رکتال پروژسترون که حاوی مقادیر مختلف دارو است، می‌تواند شکل دارویی انتخابی برای درمان اختلالات ناشی از کمبود پروژسترون از جمله نارسایی فاز لوتال (Luteal phase defect) محسوب گردد. نمونه موجود این شیاف‌ها



نمودار ۱: منحنی استاندارد محلول پروژسترون در متانول



نمودار ۲: منحنی استاندارد محلول پروژسترون در نرمال سالین حاوی SLS 1%

نتایج آزمایش آزادسازی دارو از شیاف‌ها نشان داد شیاف با پایه پلی‌اتیلن گلیکول F₁ (مخلوط ۴۰۰ و ۴۰۰۰) پس از ۳۹۰ دقیقه ۹۷٪ دارو، پایه پلی‌اتیلن گلیکول F₂ (مخلوط ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) در مدت زمان مذکور ۹۳٪ و شیاف با پایه پلی‌اتیلن گلیکول F₃ (مخلوط ۴۰۰ و ۶۰۰۰) ۹۵٪ دارو را آزاد می‌نماید

در بازار دارویی Cyclogest® است.

از آنجا که فرم دارویی شیاف پروژسترون با منشأ (تولید) داخلی در مجموعه دارویی کشور وجود ندارد، تهیه آن می‌تواند گام مؤثری در پیشگیری از اختلالات ناشی از کمبود پروژسترون در فاز لوتئال محسوب گردد. علاوه بر آن، این فرم به علت دسترسی آسان، راحتی کاربرد، عدم لزوم آموزش خاص به بیمار و ارائه یک غلظت درمانی مناسب و کافی مفید است.

در تحقیق حاضر، زمان مایع شدن در هر سه نوع شیاف ساخته شده با پایه PEG بیشتر از زمان معمول ذکر شده (۳۰ دقیقه) بود؛ در صورتی که زمان مایع شدن شیاف با پایه وایتپسول (حاوی دارو) و شیاف پروژسترون خارجی در حد معمول قرار داشته و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو فرآورده وجود ندارد ($P < 0.05$) (جدول ۲). این موضوع به تفاوت ماهیت دو نوع پایه چرب و هیدروفیل برمی‌گردد. پایه‌های چرب نظیر کره کاکائو و وایتپسول‌ها به سبب نزدیکی دمای ذوبشان با درجه حرارت بدن، مدت زمان کوتاهی پس از شروع تست مایع شدن ذوب شده و داروی خود را آزاد می‌نمایند. در حالی که پایه‌های PEG اساساً ذوب نمی‌شوند بلکه آزادی دارو از این پایه‌ها در نتیجه عمل انحلال پایه شیاف است و نقطه ذوب آنها عموماً بالاتر از دمای بدن می‌باشد (۱۱، ۱۶). لذا بالا بودن زمان مایع شدن این شیاف‌ها خللی در روند آزادسازی دارو ایجاد نخواهد کرد. به عقیده Gold زمان مایع شدن عامل مهمی است که رفتار فیزیکی یک شیاف را در حداکثر درجه حرارت عملی آن (37°C) نشان می‌دهد (۷).

مطالعاتی که در زمینه شیاف پروژسترون انجام شده نشان می‌دهد که هر دو دسته پایه‌های محلول در آب مانند پایه‌های PEG یا گلیسرولاتین و پایه‌های چرب مانند کره کاکائو یا انواع وایتپسول (H_{35} ، H_{15} ، W_{35}) را می‌توان برای دارورسانی پروژسترون مورد استفاده قرار داد (۱۱، ۱۲، ۱۶). در حالی که وایتپسول به علت ذوب سریع، تمایل دارد که دارو را به سرعت آزاد نماید، افزودن مواد جانبی مانند سدیم کاپرات (۱۲) و یا همراه نمودن پایه وایتپسول با کوپلیمرهایی نظیر اتیلن وینیل استات می‌تواند الگوی آزادسازی دارو را تغییر داده و آن را آهسته نماید (۱۱).

پایه‌های محلول در آب مانند PEG سریع‌تر از پایه‌های چرب داروهای هیدروفوب را از خود آزاد می‌کنند (۱۰). در تحقیقی مقدماتی که در زمینه آزادسازی یک داروی هیدروفوب (دiazepam) از پایه‌های ماسوپول، نواتا، گلیکوژلاتین و PEG

صورت گرفت، نشان داده شد که پایه PEG مناسب‌ترین پایه برای داروی مذکور می‌باشد (۹). همچنین طی مطالعات دیگری معلوم شد که میزان آزادسازی داروهای هیدروفوبی نظیر دیازپام (۱۰) و سالبوتامول (۸) از پایه‌های چرب (دسته وایتپسول‌ها) توسط مواد سورفکتانت یونی (SLS) و غیر یونی (Tween 80) افزایش یافته است. از طرف دیگر کاربرد پایه‌های وایتپسول و PEG برای میکروسفرهای ایندومتاسن قادر است الگوی آهسته رهشی را برای آزادسازی دارو ارائه نماید (۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، میان شیاف‌های تهیه شده با پایه PEG (فرمولاسیون‌های F_1 ، F_2 و F_3) اختلاف معنی‌داری از لحاظ آزادسازی دارو وجود ندارد ($P < 0.05$)؛ با این حال مقایسه میزان داروی آزاد شده از دو دسته پایه‌های چرب و آبدوست (PEG) در پایان آزمایش آزادسازی نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در آزادسازی دارو است ($P > 0.05$). این افزایش در میزان آزادسازی دارو از پایه‌های PEG در مقایسه با پایه‌های چرب را می‌توان به تمایل کمتر پروژسترون به پایه آبدوست و نتیجتاً افزایش حلالیت دارو در محیط انحلال نسبت داد (۱۰).

Dibbern در مطالعه‌ای که بر روی آزادسازی دارو از شیاف‌های هیدروفوب انجام داده است، اظهار داشته است که مرحله تعیین‌کننده سرعت جذب داروی هیدروفیل از پایه چرب در رکتوم، انتشار آن از پایه لیپوفیل به داخل فاز آبکی نسبتاً کم (مایع رکتال) می‌باشد (۵). پس یک سلول دیالیز که به این طریق عمل می‌کند به عنوان مدل مناسب می‌باشد. این سلول دیالیز که به دور محور استوانه‌ای خود می‌چرخد مانند سطح مشترک بین دو فاز عمل می‌کند که برای انتشار دارو از پایه چرب به داخل آب ضروری است. وی اظهار می‌دارد که تماس مستقیم با یک فاز آبکی بزرگ (مانند روش‌های استفاده از سبد چرخان و تیغه پارویی) با شرایط انحلال در داخل بدن مخصوصاً در رکتوم (با حجم مایع کم) مطابقت ندارد. همچنین نوع جریان (از پایین به بالا یا از بالا به پایین) در شرایط انحلال مؤثر می‌باشد. به هم زدن زیاد که به پخش شدن سریع‌تر منجر می‌شود، موجب خواهد شد که قطرات چربی به محلول (که غلظت دارو باید در آن اندازه‌گیری شود) برسد و فیلترها را پوشانده یا در عمل اندازه‌گیری اسپکتروفتومتری اختلالی ایجاد کند. به همین دلیل غشاء یا سلول‌های دیالیز با طراحی‌های مختلف در دستگاه‌های آزادسازی دارو از شیاف مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶).

پروژسترون بیانگر آزادسازی تدریجی دارو از هر دو دسته پایه هیدروفیل (PEG) و هیدروفوب (وایتپسول) می باشد.

نتیجه گیری نهایی

شیاف های ساخته شده با پایه های پلی اتیلن گلیکول و وایتپسول شیاف های مطلوبی بوده و می توانند در بررسی های بالینی آینده مورد آزمایش قرار گیرند. علاوه بر آن اطلاعات حاصل از روش های مختلف انحلال دارو می تواند در مراحل طراحی فرمولاسیون و کنترل کیفیت مورد بهره برداری قرار گیرد.

سپاسگزاری

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با حمایت های خود ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند.

در مطالعه فعلی نیز روش سلول دیالیز برای بررسی سرعت آزادسازی دارو (پروژسترون) از شیاف ها به کار برده شد. بررسی نتایج کاربرد این روش در هر ۴ نوع پایه شیاف نشان داد آزادسازی دارو به صورت تدریجی و طی مدت زمانی حدود ۸ ساعت تکمیل می گردد.

شیاف با پایه وایتپسول H_{35} که حاوی سورفکتانت به عنوان کمک حلال است (فرمولاسیون F_4)، در پایان آزمایش آزادسازی، حدود ۸۰٪ داروی خود را آزاد می سازد که این میزان کمتر از شیاف تجارتي بوده و با آن اختلاف معنی دار دارد ($P > 0.05$). در صورتی که در مورد شیاف های با پایه PEG میزان داروی آزاد شده بالاتر از ۹۵٪ است.

علاوه بر آن، در مطالعه ای که بر روی آزادسازی داروی کم محلول دیازپام از پایه های مختلف شیاف انجام شده، پایه PEG به طور مشخص سرعت آزادسازی دارو را افزایش داده است (۱۰). نتایج تحقیق حاضر در مورد داروی نامحلولی مانند

Summary

Preparation and Physicochemical Evaluation of Progesterone Suppository

Tavakoli N., PhD.¹, Daneshamouz S., PhD.², Safaie F., MSc.³

1. Associate Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran 2. Assistant Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran 3. Researcher

Introduction: Progesterone, the most important progestin in humans, is indicated in several conditions. Progesterone suppresses menstruation and uterine contractility that is very important for the maintenance of pregnancy. After oral administration, it is almost completely metabolized in the first passage through the liver and its intramuscular injection causes local irritation and pain. Therefore rectal or vaginal suppositories of progesterone are used in the treatment of premenstrual syndrome, puerperal depression (Cyclogest®, 200-800 mg/day) and luteal phase defects (25 mg/12h) in patients with infertility and sterility. The main objectives of this study were to prepare different formulations of progesterone suppository in hydrophilic and lipophilic bases and to select the suitable formulation based on drug release from the bases.

Method: Hydrophilic (PEGs), hydrophobic (Witepsol H_{35}) bases and additive ingredients were used to manufacture the suppositories. The replacement factor was determined and suppositories were prepared by using the fusion method. In order to control the physicochemical characteristics, various parameters such as weight variation, liquefaction time (Krowczynski method) and content uniformity were determined. Dissolution testing was done by dialysis cell method in dissolution apparatus (Pharmatest, PTSW3-Germany). The amount of drug released during dissolution test was determined by using UV spectrophotometer at 241 nm.

Results: Content uniformity, weight variation and liquefaction times of manufactured bases were acceptable according to official pharmacopoeia (BP and USP). Releasing profiles in normal saline containing 0.1% Sodium Lauryl Sulfate showed that the rate of release from PEGs formulations is faster than Witepsol bases.

Conclusion: PEGs and Witepsol bases could be successfully used to prepare progesterone suppositories. In vivo bioavailability of progesterone after rectal and vaginal administration and the clinical assessment of the selected formulations are future plans.

Key Words: Formulation, Progesterone, Suppository, PEG

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2006; 13(3): 173-180

منابع

- ۱- ادیب، عباس؛ قفقازی، تقی و حاج هاشمی، ولی. ...: فارماکولوژی پزشکی. چاپ سوم، انتشارات مانی، اصفهان، ۱۳۸۱، ص ۵۳-۳۴۸.
2. Brunton LL: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., USA, McGraw-Hill, 2006; pp1561.
3. Calam DH: British pharmacopoeia. London. The Stationary Office, Vol. 3, 2003; pp 2049-50.
4. Collett DM. Suppositories and pessaries. In: Collett D.M., Aulton M.E. (editors). Pharmaceutical practice. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990; pp135-44.
5. Dibbern HW, Wirbitzki E. Possibilities for determining the active substance release from hydrophobic carriers, especially as suppositories. *Pharm Ind* 1983; 45(10): 985-90.
6. Fassihi AR, Dowse R and Daya S. Influence of adjuvants of polyethylene glycol suppositories on the physical characteristics and drug bioavailability in rabbits. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1989; 15(2): 235-251.
7. Gold M: Suppository development & production. In: Leiberman HA, Rieger MM, Banker GS (editors), Pharmaceutical Dosage forms (Dispers systems). Marcel Dekker, Inc, New York, Basel. Volume 2, 1996; P533.
8. Hanaee J, Javadzadeh Y, Taftachi S, Farid D, Nokhodchi A. The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories. *IL Farmaco* 2004; 59(11): 903-6.
9. Hughes S, Mortimer A and Roller L. A preliminary investigation into the formulation and dissolution of diazepam suppository. *Aust J Hosp Pharm* 1984; 14(2): 73-75.
10. Ismail S, El- Shanawany S. *In vitro* release of diazepam from different suppository formulations. *Bull Pharm Sci Assuit Univ* 1993; 16(1): 36-46.
11. Iwata M, Shirotake S, Hirahara F. Clinical effect of suppository and development of double phase suppository with sustained release property, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology* 1993; 53: 148-154.
12. Iwata M, Takahashi YU, Shirotake S, Takagama K, Machida Y, Hirahara F, et al. Effect of sodium caprate on the absorption of progesterone from mixed suppositories administered to the vagina of rabbits. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23(2): 167-72.
13. Katzung BG: Basic and clinical pharmacology. 8th ed., Norwalk, CN, Appleton and Lange, 2001; P690.
14. Mehta DK: British National Formulary (BNF), 51st ed., London, BMJ Publishing Group Ltd, 2006; P376.
15. Murray L: Physician's Desk Reference (PDR), 60th ed., USA, Thomson Healthcare Inc, 2006; pp3154.
16. Price JH, Ismail H, Gorwill HR, Sarda IR. Effect of the suppository base on progesterone delivery from the vagina. *Fertil Steril* 1983; 39(4): 490-3.
17. Sweetman SC, Martindale: The complete drug reference, 34th ed., UK, The Pharmaceutical Press, 2005; pp1914.
18. Uzunkaya G, Bergisadi N. *In vitro* drug liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository. *IL Farmaco* 2003; 58(7): 509-12.